INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°60

BUSCA REFERENTE AOS DIAS 27, 28 E 29 DE JUNHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 17 ARTIGOS E 4 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

SUMÁRIO

VACINA - OXFORD

ARTIGO DE OPINIÃO \ BRASIL

Os desenvolvedores de vacinas da Universidade de Oxford começaram a testar seu candidato a vacina para COVID-19 em vários países, na esperança de aumentar a chance de determinar a eficácia. Sarah Gilbert, professora de vacinologia que lidera o projeto, disse que agora o Reino Unido tem baixa transmissão e isso significam que há pouca chance de determinar a eficácia da vacina no país. Neste momento, Brasil, África do Sul e dos EUA iniciam os testes. A equipe de Gilbert está usando um vetor adenoviral que teve alguns de seus genes removidos. De acordo com a pesquisadora: Isso significa que, apesar de infectar a pessoa, ela não pode se espalhar pelo corpo, por isso é muito seguro. "O que fazemos é retirar o gene da proteína *spike* do coronavírus e colocá-lo no adenovírus. Depois de vacinar alguém, o adenovírus entra no corpo e produz a proteína *spike* e causa uma infecção na célula que atingiu. Isso alerta o sistema imunológico a direcionar a resposta do anticorpo e das células T contra a proteína. Então, quando essa pessoa entrar em contato com o coronavírus no futuro, ela terá anticorpos, uma resposta de células T citotóxicas, poderá reconhecer as primeiras células infectadas e destruí-las para impedir que ela se espalhe ainda mais." O candidato a vacina já foi licenciado pela empresa farmacêutica AstraZeneca. Gilbert acrescentou que todas as formas diferentes possíveis de fabricar uma vacina estavam sendo exploradas em todo o mundo. Estamos arriscando tudo, explicou ela. "Além dos adenovírus, as pessoas estão usando os vírus da varíola de maneira semelhante. Existem vacinas de DNA e de RNA. Todas essas tecnologias estão usando o mesmo gene da proteína *spike*. Também estamos vendo as formas mais tradicionais de desenvolvimento de vacinas sendo aplicadas, como uma versão inativada do SARS-CoV-2 e uma versão viva atenuada." Atualmente, mais de 125 vacinas em potencial estão em testes pré-clínicos. Até agora, apenas três candidatos atingiram os testes da fase III, incluindo a vacina da Universidade de Oxford. Outra vacina (com vírus inativado) na fase III, desenvolvida pela empresa chinesa estatal Sinopharm, também deve ser testada em outro país- desta vez nos Emirados Árabes Unidos- devido à falta de casos na China.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion* , 6 de 6 critérios foram atendidos. O relatório traz a perspectiva da coordenadora do projeto da vacina de Oxford sobre a necessidade da rápida comprovação da eficácia e da imunogenicidade a vacina proposta, visto que isso pode auxiliar outros desenvolvedores de vacinas a compreender melhor seus produtos e se terão potencial de eficácia.

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ DIVERSOS PAÍSES

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 17 vacinas em fase clínica e 132 em fase pré-clínica, 149 candidatas a vacinas no total. A vacina ChAdOx1-S, da *University of Oxford*/AstraZeneca, se encontra na fase 3 de avaliação. As

seguintes vacinas estão em fase 1 e 2: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/Sinopharm; Inativada com adjuvante de vacinas Alum do Sinovac; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 1: Inativada do *Institute of Medical Biology*, *Chinese Academy of Medical Sciences*; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da *Inovio Pharmaceuticals*; Vacina de DNA (GX-19) da *Genexine Consortium*; Vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; Vacina da subunidade proteica *spike* trimérica nativa da *Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax*; vacina de proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da *Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology*, *Chinese Academy of Sciences*; LNP-nCoVs.aRNA da *Imperial College London*; vacina de mRNA da *Curevac*, e por fim, vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ FRANÇA

No contexto da pandemia e da urgência por um tratamento, foi realizada uma metanálise para avaliar os efeitos dos derivados da cloroquina contra o SARS-CoV-2 em grupos de pacientes com a COVID-19 em comparação com grupos de pacientes que não receberam derivados de cloroquina. As evidências selecionados foram de estudos clínicos, incluindo ensaios baseados na análise de um grande volume de dados de registros eletrônicos (*big data*), estudos com a cloroquina ou hidroxicloroquina em monoterapia, bem como a associação com a azitromicina (HCQ/AZ). Avaliou-se os estudos em que os autores tiveram potenciais conflitos de interesse e sem estes. Foram incluídos 20 estudos na análise, 105.040 pacientes (19.270 pacientes tratados com derivados de cloroquina e destes, 11.247 estavam em uso da combinação com um macrolídeos. Em oito estudos, os pacientes usaram a terapia combinada (HCQ/AZ) e quatro ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram incluídos nesta análise. Dos resultados, obteve-se que o conflito de interesse está associado aos estudos "*big data*" (3/5 *vs.* 1/15, $p < 0,05$) e com uma direção negativa do efeito do tratamento,contra,ou seja, nenhuma das comparações foi relatada como resultado favorável significativo e/ou pelos menos uma comparação tenha reportado um desfecho deletério significativo. ($p < 0,05$). Dos estudos clínicos, em três de quatro ECRs foram observados efeitos favoráveis significativos para tais desfechos: duração da tosse ($n = 2$) (*Odds ratio* (OR), 0,19, 95% de intervalo de confiança 0,09–0,42, I2 = 0%, $p = 0,0003$), duração da febre ($n = 3$, 0,11, 0,01–0,90, I2 = 91%, $p = 0,039$), cura clínica (n = 3, 0,21, 0,05–1,0, I2 = 81%, $p = 0,0495$), óbito ($n = 4$, 0,32, 0,19–0,52, I2 = 0%, $p = 4,1$ x 10–6). Uma tendência para o desfecho "morte ou transferência na UTI" também foi observada (n = 3, 0,29, 0,08–1,10, $p = 0,069$- I2 = 85%),

com uma estimativa pontual muito semelhante à observada no resultado da mortalidade (0,3 ou seja, uma redução de 3 vezes no risco de transferência e/ou morte na UTI). Quando avaliado o tempo de infecção viral persistente, foram incluídas 10 comparações com um efeito favorável significativo (n = 10, estimativa pontual de 0,43, 0,20-0,92, I2 = 75%, $p < 0,001$). Quando avaliado o uso da HCQ/AZT, um efeito favorável foi observado na duração da tosse (n = 1, estimativa pontual 0,12, $p = 0,001$), duração da febre (n = 2, 0,05, $p = 0,002$), cura clínica (n = 2, 0,48, $p = 0,022$), níveis de proteína C reativa (n = 1, 0,55, $p = 0,045$), níveis de interleucina-6 (n = 1, 0,43, $p = 0,002$) e óbito (n = 3, 0,31, $p < 0,001$). Curiosamente, o efeito não era mais significativo para o tempo de infecção viral persistente (n = 7, 0,51, 0,20–1,33, $p = 0,17$). Os autores concluem que, a partir dos resultados desta metanálise, foi identificada uma tendência favorável ao benefício dos derivados da cloroquina no tratamento dos pacientes com a COVID-19, permitindo uma recomendação de grau I para seu uso contra a doença.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 06/16 critérios foram atendidos. Algumas limitações no estudo foram observadas, tais como: não estava claramente descrito se os métodos de busca e seleção dos artigos foram planejados antes do início do estudo; não está claramente descrito que a seleção dos artigos foi realizada por pares, bem como a extração dos dados; os estudos excluídos, assim como a justificativa da exclusão, durante a revisão e seleção dos artigos não foram claramente demonstrados; os autores não expõem a população, intervenção, comparador, desfechos e desenhos dos estudos incluídos na metanálise; embora descrevam as fragilidades dos estudos clínicos e dos “big data”, não utilizam ferramentas a fim de mensurar o grau de evidência que estes estudos apontam; não descrevem as fontes financiadoras dos estudos incluídos e o documento suplementar não estava disponível para consulta; alta heterogeneidade estava presente na avaliação de alguns desfechos, mas estes não foram claramente discutidas pelos autores e por fim não discorrem sobre o viés de publicação de seus achados.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

MINIREVISÃO \ *REINO UNIDO*

Trata-se de uma minirevisão sobre ototoxicidade da cloroquina e hidroxicloroquina, bem como a discussão de possíveis implicações para sobreviventes de COVID-19. Realizou-se pesquisa sistemática nas plataformas Medline e EMBASE em março e abril de 2020. Onze publicações foram identificadas. O ano de publicação variou de 1954 a 2015. Havia 7 relatos de casos, 2 estudos observacionais, 1 estudo de caso-controle e 1 revisão. O tamanho da amostra variou de 1 a 74 participantes. Dez pacientes (8 adultos e 2 crianças) em 6 publicações apresentaram audiograma anormal ou relataram perda auditiva após o tratamento com cloroquina. Três em cada dez casos apresentaram perda auditiva neurossensorial temporária após o tratamento com cloroquina que melhorou após a interrupção do medicamento. Um estudo observacional prospectivo em 2015 concluiu que os efeitos ototóxicos da cloroquina em doses regulares para o tratamento da malária (1,2 g por dia,durante 3 dias) eram

totalmente reversíveis. A perda auditiva neurossensorial após a cloroquina em uma menina de 6 anos foi parcialmente reversível após a administração de prednisolona. No entanto, perda auditiva neurossensorial grave permanente foi relatada em 2 casos. Além disso, a lesão coclear induzida por cloroquina reversível foi detectada em 13 dos 70 pacientes, apesar dos resultados normais do audiograma em tom puro. Zumbido foi relatado concomitantemente com perda auditiva persistente em 1 caso. Desequilíbrio foi relatado em 3 casos. Embora não houvesse diferença nos limiares auditivos entre crianças que foram e não foram expostas à cloroquina durante a gestação, houve três relatos de efeitos intra-uterinos da cloroquina associados a desenvolvimento cocleovestibular anormal em recém-nascidos. Seis relatos de casos descrevendo efeitos ototóxicos associados à hidroxicloroquina foram identificados, com ano de publicação variando de 1998 a 2018. A perda auditiva neurossensorial foi identificada após o tratamento com hidroxicloroquina em cinco adultos e duas crianças (reversível ou irreversível). O início da perda auditiva após o tratamento com hidroxicloroquina variou de 1 mês a vários anos. Zumbido também foi relatado concomitantemente com perda auditiva em 2 casos. Publicações recentes têm chamado a atenção para os possíveis benefícios da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19. É importante conscientizar sobre a possibilidade de ototoxicidade em sobreviventes de COVID-19 tratados com esses medicamentos. Relatos de pacientes de perda auditiva, zumbido ou desequilíbrio devem ser observados.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 5 de 16 critérios foram atendidos, sendo que 3 não foram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. Limitações incluem: falta de protocolo do estudo; justificativa de estudos escolhidos; não realização de seleção e extração dos estudos em duplicatas. Ademais, não houve lista de estudos excluídos, avaliação da qualidade e financiamento dos estudos individuais, e discussão da heterogeneidade entre os estudos.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE PROSPECTIVA \ *FRANÇA*

O objetivo deste estudo foi avaliar as variações do intervalo QT em pacientes hospitalizados com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZC). Em seguida, os autores compararam a precisão das medidas de QT feitas manualmente versus medição automatizada. Todos os pacientes possuíam infecção respiratória do trato inferior (IRTI), confirmada por tomografia do tórax, e RT-PCR positivo para infecção por SARS CoV-2, contudo, nenhum necessitou de internação em UTI ou ventilação mecânica. Antes do início da terapia, um eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) de linha de base foi enviado eletronicamente ao departamento de cardiologia para análise automatizada e manual do QT. Dois dias após o início da terapia com HCQ + AZC, um novo ECG foi enviado aos cardiologistas, e novamente analisado, tanto manualmente, quanto de forma automatizada. De acordo com o protocolo institucional (Hospital Universitário de Pasteur), o tratamento com HCQ/AZT só foi iniciado se QTc basal ≤ 480 ms e concentração de potássio > 4,0 mmol/L. Em um mês (24/03 a 20/04/20), 73 pacientes foram incluídos no estudo (idade média de 62 ± 14 anos, sexo masculino

67%). Dois dos 73 pacientes (2,7%) não eram elegíveis para o início do tratamento com HCQ/AZC (QTc ? 500ms). Os autores informaram que as medições automatizadas de QTc revelaram boa precisão em comparação com as medições manuais de QTc. De acordo com a aferição automatizada, o QTc médio basal foi de 415 ± 29 ms, e prolongado para 438 ± 40 ms após 48 horas de terapia combinada (HCQ/AZC). O tratamento teve que ser interrompido devido ao prolongamento significativo do QTc em 2 de 71 pacientes (2,8%). Durante a internação, quase nenhum paciente (exceto um) apresentou síncope, torsade de pointe (TdP) ou parada cardíaca em tratamento com HCQ/AZC. Não foram observadas arritmias com risco de vida induzidas pelos fármacos estudados, nem morte. Os autores informaram que, nesta população específica de pacientes internados com infecção do trato respiratório inferior devido à COVID-19, o tratamento com HCQ/AZC não pôde ser iniciado ou teve que ser interrompido em menos de 6% dos casos. Como conclusão, os autores relataram que observaram um bom perfil de segurança do tratamento com HCQ/AZC em pacientes hospitalizados com ITRI devido à infecção por SARS-CoV-2.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* , 6/11 critérios foram atendidos. Não há informação se fatores de confusão foram identificados, nem se estratégias para lidar com esses possíveis fatores foram utilizadas nas análises. ECG foram realizados antes da terapia e dois dias após o início da combinação HCQ/AZC. Contudo, o tratamento durou até 10 dias, e não há informações sobre dados de ECG após 48h do início do tratamento. Ou seja, o tempo de seguimento pode não ter sido suficientemente longo para a observação completa do desfecho (prolongamento do intervalo QT). Em adição, não foi informado se todos os pacientes completaram o tempo de acompanhamento, nem se estratégias para lidar com perdas de seguimento foram utilizadas. Como limitações adicionais, os próprios autores informaram que trata-se de um estudo monocêntrico, que incluiu um número limitado de pacientes internados com infecção respiratória do trato inferior devido à COVID-19. Destacaram que, de acordo com o decreto do Ministério da Saúde francês publicado em 26 de março de 202, a administração de HCQ foi restrita exclusivamente a pacientes hospitalizados com infecção grave e COVID-19 altamente sintomática. Por este motivo, pacientes ambulatoriais foram excluídos deste estudo, o que impede a generalização destes resultados para essa população de pacientes.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *FRANÇA*

O estudo coletou dados de 3 de março a 27 de abril) de 3.737 pacientes com COVID-19, incluindo 3.119 (83,5%) tratados com hidroxicloroquina e azitromicina (HCQ-AZ) na dose de 200mg de HCQ oral, três vezes ao dia por 10 dias e 500mg de AZ oral no dia 1, seguidos por 250mg diários por quatro dias, respectivamente, por pelo menos três dias, e 618 (16,5%) pacientes tratados com outro regime (somente HCQ ou AZ, HCQ-AZ por menos de três dias ou sem HCQ e sem AZ). Ceftriaxona

ou ertapenem foram incluídos no regime para pacientes com pneumonia e/ou pontuação NEWS ≥ 5 (escore de gravidade). O tratamento padrão incluiu suplementação sistemática de oxigênio quando necessário e anticoagulação preventiva. A eficácia clínica do HCQ-AZ para pneumonia foi avaliada em 72h da administração. Os desfechos foram óbito, transferência para unidade de terapia intensiva (UTI), 10 ou mais dias de hospitalização e depuração viral. Entre os 3.737 incluídos, a idade média foi de 45,3 anos (desvio padrão (dp), 16,8) e 1.704 (45,6%) eram do gênero masculino. Quanto ao tratamento, 3.119 (83,5%) receberam HCQ-AZ por pelo menos 3 dias. Entre os 618 com outros tratamentos, 218 receberam HCQ-AZ por menos de 3 dias (35,3%), 137 somente AZ (22,2%), 101 somente HCQ (16,3%) e 162 não receberam nenhum medicamento (26,2%). A maioria dos pacientes (3.507, 93,8%) tiveram bom desfecho clínico, enquanto 230 (6,2%) tiveram um desfecho ruim (67 foram transferidos para UTI (1,8%), 35 morreram (0,9%) e 197 internação hospitalar ≥ 10 dias (5,3%)). O tratamento com HCQ-AZ foi associado a uma diminuição do risco de transferência para UTI ou morte (razão de risco (HR) 0,18, 0,11–0,27), diminuição do risco de hospitalização ≥ 10 dias (razão de chances IC95% 0,38 0,27–0,54) e menor tempo para depuração viral (tempo para PCR negativo: HR 1,29 1,17–1,42). O prolongamento do intervalo QTc (> 60ms) foi observado em 25 pacientes (0,67%), levando à interrupção do tratamento em 12 casos. Não foram observados casos de torsade de pointes ou morte súbita. Para os autores, os resultados sugerem que o tratamento precoce de pacientes com COVID-19, com pelo menos 3 dias de HCQ-AZ, levam a um resultado clínico significativamente melhor e a uma redução mais rápida da carga viral do que outros tratamentos.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos. As limitações do estudo foram: os pacientes não foram incluídos em grupos perfeitamente homogêneos em relação à demografia, condições clínicas no momento da admissão; a alocação não foi aleatorizada, sendo de acordo com o estado clínico dos pacientes e contraindicações aos medicamentos, ou preferência dos pacientes em relação às opções terapêuticas; as terapêuticas que compunham o grupo “outros” tratamentos era bastante distintas; a maioria dos pacientes apresentavam COVID-19 leve e a minoria de pacientes tinham doença grave; o início do tratamento não foi o mesmo para todos os pacientes; alguns dados não foram documentados para todos os incluídos; o tempo de coleta de dados pode não ter sido suficiente para avaliação dos desfechos de todos os pacientes, principalmente de mortalidade; e, por fim, os autores não declararam fatores de confusão ou mesmo estratégias utilizadas para lidar com os mesmos.

BLOQUEADORES DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

COORTE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E ESPANHA*

Este estudo teve como objetivo determinar se a exposição a iECAs/BRA está associada a aumento da suscetibilidade à COVID-19. Identificou-se pacientes em prontuários eletrônicos dos Estados Unidos e da Espanha nas bases: Data *warehouse* da *Columbia University Irving Medical Center* (CUIMC); Banco de Dados de Sistemas de Informação para Pesquisa em Atenção Básica (SIDIAP); Banco de dados do

Departamento de Assuntos dos Veteranos dos EUA (VA-OMOP). As exposições de interesse foram medicamentos anti-hipertensivos: iECAs, BRA, bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos (CCBs) e tiazida ou diuréticos do tipo tiazida (THZs), definidos separadamente como 1) monoterapia ou 2) monoterapia com outros anti-hipertensivos ou terapia combinada (combinação). Um total de 363.785 pacientes hipertensos expostos à monoterapia com iECA/BRA foram comparados com 248.915 usuários de monoterapia com CCB/THZ, contribuindo com 121.213 e 81.261 pessoas/ano de acompanhamento, respectivamente. A incidência geral do diagnóstico de COVID-19 entre monoterapia foi de 5,6 versus 4,8 por 1.000 entre usuários de iECA/BRA e CCB/THZ, respectivamente. O tamanho da coorte de pacientes e as taxas de incidência de diagnóstico correspondentes foram: 268.711 e 5,6 por 1.000 pessoas-ano para usuários de monoterapia com iECA e 92.485 e 5,1 por 1.000 pessoas-ano para monoterapia com BRA, quando comparados aos usuários de monoterapia com CCB/THZ ou entre si. No SIDIAP, o risco de diagnóstico de COVID-19 não foi diferente entre os usuários de iECA/BRA em comparação ao uso de CCB/THZ com estratificação de escore de propensão (HR = 1,02, IC 95%: 0,86–1,21 para monoterapia e HR = 1,06, IC 95%: 0,92–1,24 com uso combinado). As taxas de risco correspondentes no VA-OMOP foram HR = 0,91 (IC 95%: 0,71–1,17) e HR = 0,98 (IC 95%: 0,81–1,18). Os HRs correspondentes para CUIMC foram HR = 0,67 (IC 95%: 0,20–2,20) e HR = 2,36 (IC 95%: 0,98–5,68). Não foi observada associação significativa entre a hospitalização por COVID-19 com o uso de iECA/BRA comparado ao uso de CCB/THZ. Da mesma forma, não foram observadas associações com o risco de pneumonia, nem com o risco de sepse com nenhuma comparação de medicamentos. Neste estudo, com mais de 1 milhão de pacientes hipertensos, não foi observado um aumento claro do risco de diagnóstico de COVID-19, hospitalização ou complicações associadas ao uso ambulatorial de iECA ou BRA. Os autores concluem que os pacientes não devem interromper a terapia com iECA ou BRA, apesar dos mecanismos anteriormente postulados de aumento do risco de COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. As limitações do estudo se referem a falta de menção à perda de seguimento e de estratégias para lidar com essa situação. No mais, trata-se de um estudo de coorte robusto que usou modelagem do tipo escore de propensão para minimizar fatores de confundimento.

HEPARINA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

A resistência à heparina é um fenômeno incomum. Esse fenômeno raro está sendo comumente observado em pacientes com COVID-19 em estados de hipercoagulação. Neste artigo, os autores descrevem o caso de um paciente, homem de 67 anos, com COVID-19 confirmada por RT-PCR, e isquemia aguda, que desenvolveu resistência à heparina. O paciente se apresentou à emergência com febre (37,8°C) e sintomas respiratórios leves. Após o diagnóstico de COVID-19, ele foi enviado para casa para ser tratado com hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZC). Cinco dias depois, ele foi internado com piora da astenia e febre, edema generalizado, frequência respiratória de 32 resp/min, auscultação pulmonar e imagens de TC do tórax alteradas, e SaO_2 de 87%. Apresentou valores elevados

de proteína C reativa (PCR), dímero-D e fibrinogênio. Foi iniciada ventilação não invasiva e tratamento com ceftriaxona e enoxaparina (6,000 anti-Xa IU), uma vez ao dia, como profilaxia antitrombótica. Três dias após a admissão, houve aumento progressivo da contagem de plaquetas, dímero-D e PCR, com piora das trocas gasosas. Consequentemente, o paciente foi intubado e transferido para a UTI. No quinto dia, desenvolveu isquemia aguda do membro inferior direito, sendo submetido a procedimento de revascularização por cateter, com uso de heparina não fracionada (HNF). Após procedimento, foi observada isquemia do membro superior direito, e um novo processo de revascularização por trombectomia foi realizado. O paciente recebeu alta da sala cirúrgica, com infusão contínua de 1.000 UI/h de HNF. Contudo, 24h após, as doses de HNF tiveram que ser aumentadas para 2.000 UI/h (mais de 35.000 UI/dia), a fim de atingir valores terapeuticamente aceitáveis do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). A dose de HNF foi reajustada 48h após para 8.000 UI (2x dia). Nos dois dias seguintes, o paciente apresentou redução dos valores de dímero-D. Durante esse período, foi necessária uma dose alta (0,25 µg/kg/min) de noradrenalina para tratar a hipotensão. No sexto dia pós-operatório, o paciente apresentou acro-isquemia persistente bilateral das extremidades inferiores, incluindo cianose dos dedos dos pés, bolhas na pele e gangrena seca nas extremidades dos membros inferiores. Portanto, foi administrada infusão de prostaglandina E-1 (60 mcg 2x/dia). Cinco dias depois, o paciente recebeu alta da UTI para a ala médica dedicada à COVID-19. Vinte dias depois recebeu alta do hospital, seguindo com anticoagulação oral. Após 2 meses de seguimento, não ocorreram mais eventos tromboembólicos. Foi observada uma lenta redução de dímero-D de 3,3 µg/mL para 1,6 µg/mL. Como conclusão, os autores destacam que a COVID-19 é uma doença endotelial sistêmica não limitada aos pulmões, e que o tratamento da anticoagulação deve levar em consideração fatores como a deficiência de antitrombina III e a resistência à heparina. Sugerem, por fim, que valores de TTPa sejam integrados à monitorização do fator anti-Xa, para evitar sobredosagem de HNF, especialmente em pacientes com insuficiência renal aguda.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 07/08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram parcialmente descritas.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASO \ *FRANÇA*

Neste artigo, os autores relatam o caso de uma paciente de 76 anos com COVID-19 persistente que se recuperou imediatamente após transfusão de plasma convalescente. Em 2019, a paciente foi diagnosticada com linfoma orbital e meníngeo da zona marginal, sendo tratada com bendamustina e rituximabe, administrados em fevereiro e março de 2020. Tal tratamento induziu uma queda na contagem de linfócitos de 1410/µl em fevereiro, para 160/µl em março. Profilaxia com fator estimulador de colônias de granulócitos foi iniciada posteriormente. No dia 26/03, a paciente se apresentou ao hospital com febre, diarreia e fadiga profunda. Após 5 dias de observação domiciliar, a paciente foi internada com pneumonia severa (febre, taquipneia e dessaturação com necessidade de suplementação

de O2), confirmada por imagens de tomografia computadorizada (TC) do tórax. O exame de sangue revelou linfopenia (550/µl) para todos os subtipos linfocitários (T CD4, T CD8, B, NK), associada à trombocitopenia (65x109/L) e síndrome inflamatória (leucocitose neutrofílica de 25,11 x103/µl, e proteína C-reativa (PCR) de 24 mg/L). A infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada por RT-PCR em uma amostra nasofaríngea. Uma combinação de lopinavir/ritonavir foi administrada entre os dias 9 e 24. Diante do agravamento dos sintomas clínicos e extensão das opacidades na TC do tórax, foi introduzido, no 27º dia, um tratamento com prednisona (50mg/d, por 7 dias). A febre diminuiu e a suplementação de O2 foi suspensa. Contudo, 48h após a suspensão da prednisona, houve recidiva dos sintomas durante toda sexta semana após admissão, exigindo novamente administração de oxigênio. Imagens de TC de tórax dos dias 36 e 44 mostraram aumento das opacidades em vidro fosco, e os resultados de RT-PCR permaneceram positivo em dez testes repetidos. O plasma convalescente intravenoso foi administrado a partir do dia 50, durante dois dias (2 unidades de 200 mL por dia). Nenhum evento adverso ocorreu. A paciente apresentou resultado positivo para anticorpos anti-SARS CoV-2 após as duas primeiras unidades de plasma. Sua condição de saúde melhorou rapidamente, com ausência de febre e diminuição de PCR, permitindo a retirada definitiva de oxigênio. O RNA do SARS-CoV-2 tornou-se indetectável no exame de RT-PCR no dia 57, e permaneceu negativo no dia 62. A paciente voltou para casa no dia 69 e se recuperou completamente após 17 dias adicionais de acompanhamento. Os autores acreditam que a rápida melhora clínica, seguida da depuração viral após a administração de plasma hiperimune, sugere que os anticorpos de transferência passiva desempenharam um papel fundamental na recuperação da paciente. Por fim, defendem que administração de anticorpos neutralizantes pode ser uma possível abordagem terapêutica em pacientes com sintomatologia de COVID-19 persistente, no contexto de uma imunossupressão profunda.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 07/08 critérios foram atendidos. As características demográficas da paciente foram parcialmente descritas. Trata-se de um relato de caso publicado sob forma de uma carta ao editor (*Letter*), que ainda não foi revisada por pares (*pre-print*).

METILPREDNISOLONA

RELATO DE CASO \ *TURQUIA*

Neste estudo, os autores relatam o caso de uma mulher de 37 anos com pneumonia por COVID-19 confirmada. A paciente apresentava lesões eritematosas distribuídas pelos lados ventral e dorsal das mãos e cotovelos. Havia também ulcerações dolorosas no lábio, língua e palato. As superfícies mucosas ocular e genital estavam normais. As lesões ocorreram no quinto dia de tratamento com hidroxicloroquina (Dia 1: 2x400 mg, Dia 2-4: 2x200 mg), azitromicina (Dia 1: 1x500 mg, Dia 2-4: 1x250 mg) e oseltamivir (2x75 mg por cinco dias). Os sintomas relacionados à pneumonia por COVID-19 começaram 10 dias antes da erupção cutânea. A paciente não apresentava histórico médico prévio de erupção semelhante. Também não havia histórico de infecção herpética. A paciente foi diagnosticada clinicamente com eritema multiforme maior (EMM) e todas as medicações foram interrompidas. A paciente foi então iniciada com 40 mg/dia de metilprednisolona oral, diminuindo 5 mg todo dia. No 8º dia de tratamento, pneumonia e

lesões cutâneas regrediram consideravelmente, e a paciente recebeu alta sem complicações adicionais. Como conclusão, os autores relatam que as lesões da paciente podem estar relacionadas à COVID-19, no entanto, não é possível descartar o envolvimento da hidroxicloroquina e/ou oseltamivir que foram mencionados como causas de muitas reações cutâneas graves, incluindo eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnsons e necrólise epidérmica tóxica.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 07/08 critérios foram atendidos. As características demográficas da paciente foram superficialmente descritas. As informações sobre a condição clínica da paciente, antes e após as intervenções, bem como os métodos diagnósticos e tratamentos utilizados, foram descritos de forma completa e detalhada.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *CANADÁ*

Nesse estudo, os autores relatam os casos de cinco pessoas diagnosticadas com COVID-19 e que foram tratados com tocilizumabe. Quatro pacientes eram do sexo masculino e um do sexo feminino. A mediana de idade foi de 61 (IQR: 32–73) anos e a massa corporal foi de 70 (IQR: 67–75) kg. Quatro pacientes apresentaram-se no hospital com sintomas de febre (80%), cinco com tosse (100%) e dois com dor de cabeça (40%). Cinco pacientes (100%) apresentaram linfopenia (mediana 0,6 x 10^9; intervalo 0,3–0,8 x 10^9 células). Dímero D (mediana 2640 µg/L, intervalo 630–7000µg/L), ferritina (mediana 2932 µg/L, intervalo 1051–5638 µg/L) e PCR (mediana 225 mg/L, faixa 126–374 mg/L) foram elevados em todos os pacientes. As medianas de contagem de células CD4 e CD8, na admissão, foram de 42% (intervalo 35 a 53%) e 25% (intervalo 16 a 33%), respectivamente. A administração de tocilizumabe ocorreu em média 2 (1–7) dias após a ventilação mecânica e foi associado a reduções significativas de IL-6 (p = 0,027), IL-10 (p = 0,009), TNF-α (p = 0,012), bem como PCR (p < 0,001). A contagem de linfócitos aumentou após a administração de tocilizumabe, mas não foi estatisticamente significativa. Os valores de PaO_2/FiO_2 aumentaram de 123 (intervalo 60–140) para 251 (intervalo 147-310) nas avaliações pré e após seis dias de tratamento com tocilizumabe (p = 0,043). Ao final do tratamento, quatro pacientes receberam alta e um faleceu. Os autores concluem que esses resultados não devem ser utilizados para advogar sobre o uso de tocilizumabe no tratamento da COVID-19, mas, em vez disso, fornece contexto para estudos futuros e emergentes do bloqueio do receptor de IL-6.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 05/08 critérios foram atendidos. O histórico médico dos pacientes não foi claramente descrito, assim como a intervenção medicamentosa e seus efeitos. Além disso, os autores não relataram se houve ou não eventos adversos durante o tratamento com tocilizumabe.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

RUXOLITINIBE

RELATO DE CASO \ *REINO UNIDO*

Trata-se do relato de caso de um homem, 53 anos, que recebeu transplante de células tronco hematopoéticas para leucemia mieloide crônica na fase blástica, em 2017. Seu curso pós-transplante foi complicado por doença do enxerto contra o hospedeiro, que requereu vários tratamentos, incluindo corticosteroides, infliximabe, etanercerpte e células estromais mesenquimais, mas que mais recentemente estava em uso de corticosteroides, ciclosporina e micofenolato. Ele tinha um histórico de diabetes pouco controlado recentemente devido à terapia com corticosteroides. Ele apresentava uma história de 5 dias de tosse seca e falta de ar e, na admissão, estava sem fôlego em repouso, com aumento de frequência respiratória saturação de oxigênio de 95%, presença de lesões pulmonares em vidro fosco e a PCR foi positiva para SARS-CoV-2. Apesar da administração empírica de antibióticos, antifúngicos e heparina de baixo peso molecular de dose intermediária, conforme protocolo institucional, nas 48 horas seguintes, ele se deteriorou significativamente com taquipneia, aumentando os requisitos de oxigênio e o sombreamento progressivo do vidro fosco nos raios-X. Recebeu, então, duas doses de 8 mg/kg de tocilizumabe com 24 horas de intervalo e sua função respiratória continuou a deteriorar-se, necessitando suporte respiratório. Dada a progressão da doença, iniciou-se o tratamento com ruxolitinibe, inicialmente 5 mg 2x/d, que foi aumentado para 10 mg 2x/d após 6 doses, que levou a melhora clínica, com redução do suporte respiratório e melhora de marcadores séricos de inflamação. Ele continuou a se recuperar e recebeu alta para casa, 28 dias após a admissão, tendo completado 21 dias de ruxolitinibe, sem manifestação de sintomas na cessação da medicação. Os autores concluem que, pacientes graves de COVID-19 que não respondem ao bloqueio de IL-6 , podem responder a agentes biológicos que têm como alvo outros componentes da cascata inflamatória, como é o caso do ruxolitinibe.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 5/8 critérios foram contemplados. Como limitações, não foram mencionadas as características demográficas do paciente nem os efeitos adversos do tratamento e, além disso, o relato não traz uma possível lição a ser aprendida. Deve-se mencionar, ainda, que relatos de caso não fornecem evidências robustas que possam orientar a tomada de decisões por parte dos gestores, sendo necessário a realização de ensaios clínicos que atestem a efetividade do tratamento proposto.

RUXOLITINIBE

RELATO DE CASO \ *ALEMANHA*

Trata-se do relato de caso de um paciente do sexo masculino, 55 anos, com pneumonia por COVID-19, que estava tomando ruxolitinibe por 15 meses antes da infecção por coronavírus (10 mg 2x/dia) para mielofibrose primária, diagnosticada há 12 anos. O paciente apresentava comorbidades, como doença renal crônica em estágio III e hiperparatireoidismo secundário associado e zumbido.

Os fatores de risco cardiovascular incluíam hipertensão arterial, obesidade e hiperuricemia. Seus medicamentos incluíram candesartan, baixa dose de ácido acetilsalicílico, torasemida e colecalciferol. Houve a confirmação da infecção por SARS-CoV-2 um dia antes da internação hospitalar, quando apresentava dispneia, febre, calafrios (havia onze dias), taquipneia, taquicardia, hipoxemia, hipocapnia e infiltração pulmonar. O paciente precisou ser admitido em unidade de terapia intensiva, com terapia de oxigênio suplementar, porém sem ventilação mecânica. Como a descontinuação abrupta do ruxolitinibe pode causar uma tempestade fatal de citocinas e a SDRA, o tratamento com ruxolitinibe continuou e foi bem tolerado, e a condição do paciente permaneceu estável, sem a necessidade de ventilação mecânica ou vasopressores. Cinco dias após a internação, a RT-PCR para o SARS-CoV-2 foi negativa e no sétimo dia de internação, o paciente saiu da UTI. Ele teve alta após 15 dias de internação (dos quais, teve necessidade de terapia de oxigênio suplementar em 12 dias), com dois resultados negativos para SARS-CoV-2 em boas condições de saúde.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 4/8 critérios foram contemplados. Como limitações, não foram mencionadas as características demográficas do paciente, o histórico do paciente não foi apresentado como uma linha do tempo, as intervenções realizadas não foram descritas em detalhe, o que fez com que os efeitos adversos do tratamento não fossem mencionados. Apesar de relatar que o uso de ruxolitinibe pode ser benéfico e não deve ser descontinuado no caso da COVID-19, relatos de caso não fornecem evidências robustas que possam orientar a tomada de decisões por parte dos gestores.

LOPINAVIR/RITONAVIR, INTERFERON α-2B, ARBIDOL, OSELTAMIVIR

RELATO DE CASOS \ *CHINA*

O objetivo desse estudo foi descrever uma série de casos de pacientes com COVID-19 confirmada e infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB). Prontuários médicos de pacientes internados em serviços de saúde de 10 cidades na China foram avaliados retrospectivamente (18/01/2020 a 26/02/2020). Após triagem dos 342 pacientes confirmados com COVID-19, sete pacientes com COVID-19 coinfectados com VHB foram incluídos no estudo. Dos sete, seis (85,7%) era homens e as idades variaram entre 33 e 49 anos. Dois pacientes apresentaram cirrose relacionada ao HBV. Dois pacientes receberam tratamento anti-VHB com entecavir por 3 e 7 anos, respectivamente. As cargas de DNA do HBV no soro foram testadas em dois pacientes e ambos tinham DNA do HBV no soro indetectável (< 20 UI/ml). Durante a internação, todos os pacientes foram tratados com medicamentos antivirais (lopinavir/ritonavir [5 casos]; inalação atomizada de interferon ?-2b [4 casos]; arbidol [5 casos]; oseltamivir, [1 casos]) e antibióticos empíricos. Dois pacientes receberam corticosteroides e 1 paciente recebeu gama globulina. Na admissão, 1 (14,3%) pacientes apresentava nível ALT levemente elevado (> 40 U/L) e 1 (14,3%) apresentava nível AST elevado (> 40 U/L). O nível sérico de albumina e a contagem de plaquetas diminuíram em 2 pacientes com cirrose hepática relacionada ao VHB.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Três (42,9%) pacientes apresentaram nível elevado de ALT e 2 (28,6%) pacientes apresentaram nível elevado de AST na hospitalização. No entanto, o pico de ALT e AST durante a hospitalização foi de 51 U/L e 44 U/L, respectivamente. O tempo de internação variou de 12,0 a 20,0 dias. Nenhum paciente foi internado na UTI ou teve complicações graves, incluindo insuficiência hepática durante a hospitalização. Em 29 de fevereiro de 2020, todos os pacientes receberam alta. Nenhum paciente foi internado em unidades de terapia intensiva ou desenvolveu insuficiência hepática durante a hospitalização. Os autores concluem que, nesta série de casos, anormalidades na função hepática não são incomuns em pacientes com COVID-19 e infecção crônica por VHB. No entanto, nenhum paciente desenvolveu complicações graves relacionadas ao fígado durante a hospitalização. Os médicos devem observar se há lesão hepática e monitorar atentamente a função hepática de pacientes com COVID-19 hospitalizados, especialmente para pacientes com infecção crônica por VHB.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar dos autores denominarem o estudo como "série de casos" (mais que 10 casos), o artigo trata de um relato de casos pois descrevem apenas sete casos. De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 02/08 critérios foram atendidos. As características demográficas assim como a condição clínica dos pacientes foram parcialmente descritas; o histórico dos pacientes não foi apresentado em uma linha do tempo; as intervenções foram apenas citadas, sem detalhamento de dose, posologia ou duração do tratamento; e por fim, mesmo os autores concluindo que anormalidades na função hepática não são incomuns em pacientes com COVID?19 e infecção crônica por VHB, limitações do estudo, como tamanho amostral pequeno, não permitem fazer inferências para a mesma população em larga escala.

COLCHICINA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Relato de caso de paciente, mulher de 19 anos. Apresentou-se no pronto-socorro com histórico de febre há 4 dias (38,5 °C), seguida de dor no peito e erupção cutânea. Ela estava taquicárdica (120 bpm) e apresentava saturação de oxigênio de 97% no ar ambiente. O tórax e o exame abdominal estavam normais. O exame cutâneo mostrou erupção cutânea consistindo em máculas confluentes levemente eritematosas, envolvendo tronco e membros. Nas palmas das mãos e plantas dos pés, as máculas se fundiam em áreas de eritema com bordas acentuadas e ilhas de pele poupada. A radiografia de tórax e a tomografia computadorizada torácica foram normais. A eletrocardiografia mostrou taquicardia sinusal e elevação difusa do segmento ST; o nível de troponina T foi de 367 ng/L. O ecocardiograma demonstrou função ventricular normal, sem sinais de derrame pericárdico. Foi feito o diagnóstico de miopericardite aguda. Os exames laboratoriais mostraram leucocitose e níveis normais de hemoglobina, contagem de plaquetas e desidrogenase lática. Os níveis de proteína C reativa (23,10 mg/L), bem como do dímero D (1095 ng/mL) e fibrinogênio (974 mg/dL) foram elevados. Triagem para doenças autoimunes e outros vírus foi negativa. As hemoculturas foram negativas. O teste de rt-PCR foi positivo para SARS-CoV-2. O tratamento foi iniciado com ceftriaxona, heparina de baixo peso molecular, ácido

acetilsalicílico, pantoprazol, hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir. A terapia antiviral e hidroxicloroquina foram interrompidas após 2 dias devido a náusea, diarréia e anemia. Iniciou-se colchicina (0,5 mg duas vezes ao dia), com resolução completa das lesões cutâneas, normalização do ECG e apirexia progressiva. No dia 8, o *swab* nasofaríngeo foi negativo para SARS-CoV-2 e a paciente recebeu alta. Pouco se sabe sobre as manifestações dermatológicas da COVID-19. Este caso destaca a relevância dos sinais cutâneos e cardíacos na COVID-19, mesmo na ausência de sintomas respiratórios. Os autores concluem que a resposta rápida e a rápida negatividade do swab ao tratamento com colchicina confirmam o possível papel dessa terapia anti-inflamatória na cura dessa infecção.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Como limitação do estudo, as características demográficas da paciente não foram estudadas e o relato de caso está contido dentro de uma carta ao editor.

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA E LOPINAVIR/RITONAVIR

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ITÁLIA*

Na maioria dos casos, a COVID-19 apresenta sintomas leves e 50% dos indivíduos infectados são assintomáticos. No entanto, em cerca de 20% dos pacientes, a doença causa graves consequências clínicas que requerem hospitalização e, em alguns casos, terapia intensiva. O tempo médio entre o início dos sintomas e hospitalização é de sete dias. Características individuais influenciam a história natural da doença e podem agravar as condições clínicas dos pacientes nesse curto intervalo de tempo. Até o momento, ainda não existem medicamentos aprovados oficialmente para o tratamento da COVID-19. Contudo, há a hipótese de que o tratamento precoce com medicamentos antivirais poderia melhorar a história natural da COVID-19. Segundo os autores, identificar previamente todos os sujeitos em risco de desenvolver formas graves de COVID-19 e tratá-los com antivirais durante os estágios iniciais da infecção pode ser uma estratégia para gerenciar a pandemia. Os medicamentos antivirais usados ??no tratamento domiciliar precoce de pacientes devem atender aos seguintes requisitos: já deve ter demonstrado ter atividade antiviral contra coronavírus; deve estar pronto e disponível para toda a população; deve ser seguro; e devem ser adequados para uso doméstico. Até o momento, apenas alguns medicamentos são candidatos em potencial para atender a todos os requisitos acima: cloroquina, hidroxicloroquina e a combinação lopinavir/ritonavir. Como na maioria das estratégias, iniciar o tratamento precoce para um grande número de pacientes com fatores de risco apresentam algumas desvantagens. Mas os riscos de efeitos colaterais podem ser minimizados através de avaliação por clínicos gerais e prescrevendo medicamentos apenas para pacientes com uma longa e bem documentada história de uso. Os benefícios potenciais do tratamento precoce para pacientes em risco de desenvolver formas graves ou letais da COVID-19 deve, portanto, exceder outras preocupações clínicas. Como conclusão, os autores sugerem a realização de um estudo de curto prazo para avaliar o uso dessa estratégia.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. Em análise crítica, trata-se de uma discussão importante sobre a adoção precoce de uma terapia para a COVID-19. No entanto, existe uma certa incongruência com os dados literários, uma vez que os autores se baseiam em dados de SARS e MERS e/ou dados *in vitro* contra SARS-CoV-2.

IECA E BRA

ECOLÓGICO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Sabe-se que o SARS-CoV2 usa o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) como um ponto de entrada para as células e que a doença cardiovascular (DCV) é um fator de risco para a COVID-19, levando a um pior prognóstico. A hipótese aventada pelos pesquisadores é de que a taxa de uso de inibidor da ECA (IECA) e bloqueador dos receptores da angiotensina (BRA) esteja associada à taxa de casos e mortes confirmados por COVID-19. Assim, foi feito um estudo geoespacial usando dados disponíveis (em nível municipal) correlacionando dados de casos confirmados de COVID-19 e taxa de mortalidade com dados de prescrição de IECA e BRA usando dados de beneficiários do sistema Medicare. Após o ajuste para fatores de confusão, a taxa de uso de IECA não se associou à taxa de casos confirmados de COVID-19 (efeito direto do município + 0,11%; IC95% -0,31 a 0,53; p = 0,600 e efeito indireto de transbordamento-0,53% ; IC95%-3,89 a 2,84; p = 0,760). A taxa de uso de BRA foi associada ao aumento da taxa de casos confirmados de COVID-19 (efeito de propriedade direta do município +0,12%; IC95% 0,05–0,19; p = 0,002 e efeito de transbordamento indireto-0,33%; IC95%-2,11 a 1,44; p = 0,714). A análise de sensibilidade indicou uma ausência de viés de causalidade reversa significativo para análises com taxa de casos confirmados de COVID-19, mas não resultado da taxa de mortalidade. Os autores concluem que os resultados observados destacam a segurança do uso de IECA em pacientes com indicações clínicas para uso de IECA. No entanto, um aumento no uso de BRA em 1% foi associado a um aumento de 0,12% nos casos confirmados de COVID-19; os autores discutem que esse fator pode ser devido à regulação positiva de ECA2 em razão do uso de BRA, o que pode facilitar a entrada de SARS-CoV-2 nas células alvo e aumentar a infectividade viral.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de estudos ecológicos. Em análise crítica, foi observado que o processo utilizado para levantamento dos dados foi disponibilizado e servirá para análises futuras. Apesar dos dados terem sido ajustados de acordo com vários fatores de confusão (como porcentagem de residentes negros, crianças, residentes com pelo menos algum diploma universitário, renda mediana das famílias, índice de qualidade do ar, taxa de hospitalização por DCV nos beneficiários do Medicare e taxa de mortalidade por DCV na população total do condado), deve-se enfatizar que o estudo foi realizado em um condado específico do estado do Oregon, Estados Unidos, e que pode ser que os dados não possam ser extrapolados a outras regiões do país ou até mesmo a outros países. Os próprios autores apontam que é necessário um estudo controlado randomizado para responder à questão se uma substituição do BRA por IECA poderia reduzir a taxa de casos confirmados de COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Elisabeth Mahase. **Covid-19: Oxford team begins vaccine trials in Brazil and South Africa to determine efficacy**. BMJ. 2020; 369. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.m2612
2. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 29 June 2020**. Disponível: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso: 29/06/2020.
3. Million M, Gautret P, Colson P, Roussel Y, Dubourg G, Chabriere E, *et al.* **Clinical Efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19 Infection: Comparative meta-analysis between the Big data and the real world**. New Microbes New Infect [Internet]. 2020;100709. Available from: https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100709
4. Prayuenyong P, Kasbekar A V, Baguley DM. **Clinical Implications of Chloroquine and Hydroxychloroquine Ototoxicity for COVID-19 Treatment: A Mini-Review [Internet]**. Vol. 8, Frontiers in Public Health . 2020. p. 252. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2020.00252
5. Bun S S, Taghji P, Courjon J, *et al.* **QT interval prolongation under hydroxychloroquine/azithromycin association for inpatients with SARS-CoV-2 lower respiratory tract infection**. Clinical Pharmacology & Therapeutics. doi: 10.1002/CPT.1968
6. Lagier JC, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, *et al.* **Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis**. Travel Medicine and Infectious Disease. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791.
7. Morales DR, Conover MM, You SC, Pratt N, Kostka K, Duarte Salles T, *et al.* **Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: a multinational open science cohort study**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.11.20125849. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/12/2020.06.11.20125849.abstract
8. Baccellieri D, Bilman V, Apruzzi L, Monaco F, D'Angelo A, Loschi D, Melissano G, Chiesa R, A case of Covid-19 patient with acute limb ischemia and heparin resistance, Annals of Vascular Surgery (2020), doi: https://doi.**org/10**.1016/j.avs.g.2020.06.046.
9. Clark E, Guilpain P, Filip L, *et al.* **Convalescent plasma for persisting Covid-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery**. British Journal of Haematology. https://doi.org/10.1111/bjh.16981
10. Demirbaş A, Elmas OF, Atasoy M, Türsen U, Lotti T. **A case of erythema multiforme major in a patient with COVID 19: The role of corticosteroid treatment**. Dermatologic therapy. (2020) Doi: https://doi.org/10.1111/dth.13899
11. Hoiland RL, Stukas S, Cooper J, *et al.* **Amelioration of COVID-19 related cytokine storm syndrome: Parallels to chimeric antigen receptor-T cell cytokine release syndrome**. BJH (2020) Doi: https://doi.org/10.1111/bjh.16961
12. Innes AJ, Cook LB, Marks S, Bataillard E, Crossette-Thambiah C, Sivassubramaniam G, Apperley J, Milojkovic D. **Ruxolitinib for Tocilizumab-Refractory Severe COVID-19 Infection**. Br J Haematol. 2020 Jun 27. doi: 10.1111/bjh.16979.
13. Koschmieder S, Jost E, Cornelissen C, Müller T, Schulze-Hagen M, Bickenbach J, Marx G, Kleines M, Marx N, Brümmendorf TH, Dreher M. **Favorable COVID-19 course despite significant comorbidities in a ruxolitinib-treated patient with primary myelofibrosis**. Eur J Haematol. 2020 Jun 27. doi: 10.1111/ejh.13480. Online ahead of print.

14. Li Y, Li C, Wang J, Zhu C, Zhu L, Ji F, *et al.* **A case series of COVID-19 patients with chronic hepatitis B virus infection**. J Med Virol. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jmv.26201
15. Recalcati S, Piconi S, Franzetti M, Barbagallo T, Prestinari F, Fantini F. **Colchicin Treatment of Covid-19 Presenting With Cutaneous Rash and Myopericarditis**. Dermatol Ther [Internet]. 2020 Jun 25;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1111/dth.13891
16. Giammaria D, Pajewski A. **Can early treatment of patients with risk factors contribute to managing the COVID-19 pandemic? Jogh**. (2020) Doi: 10.7189/jogh.10.010377
17. Johnson K, Khayyat-Kholghi M, Johnson B, Tereshchenko L. **The Association Between the Rate of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Use and the Number of Covid-19 Confirmed Cases and Deaths in the United States: Geospatial Study**. Jun 20th 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20118802.
18. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 28:página 1-página 71.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (30 de junho de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/06/2020 na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04449718/Brasil	Suplemento de dieta	Vitamina D	Placebo	Recrutando	29/06/2020	University of Sao Paulo
2	NCT04449588/China e Indonésia	Imunomodulador	BDB-001	Tratamento padrão	Recrutando	29/06/2020	Staidson (Beijing) Biopharmaceuticals Co., Ltd; Beijing Defengrui Biotechnology Co. Ltd
3	NCT04449965/Canadá	Bactericida	Iodopovidona	Placebo	Ainda não recrutando	29/06/2020	St. Paul's Hospital, Canada
4	NCT04450004	Vacina	Vacina recombinante de partícula semelhante a coronavírus COVID-19	Com e sem adjuvantes de vacina	Ainda não recrutando	29/06/2020	Medicago

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, Aberto, Randomizado de Eficácia e Segurança de Acalabrutinibe com os Melhores Cuidados de Suporte Versus os Melhores Cuidados de Suporte em Participantes de Pesquisa Hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 - DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
113	22/06/20	Estudo Randomizado Duplo-cego de Ruxolitinibe em pacientes com Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
114	22/06/20	Estudo de Fase 2, Multicêntrico, Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Segurança e a Eficácia de ANG-3777 em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia por COVID-19 Confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.